Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
(Kommissarischer Leiter: Priv.-Doz. Dr. G. Korb)

Untersuchungen zur Morphologie des Sarcoidose-Granulom in Leberpunktaten

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Antje Werner
aus Wuppertal

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
(Kommissarischer Leiter: Priv.-Doz. Dr. G. Korb)

Untersuchungen zur Morphologie des Sarcoidose-Granulom in Leberpunktaten

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Antje Werner
aus Wuppertal

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 24.11.69

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. KARLSON
Referent: Priv.Doz. Dr. med. G. KORB
Correferent: Prof. Dr. med. W. Hort

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	2
II.	Material und Methodik	5
III.	Untersuchungsergebnisse	
	A. Morphologische Befunde in der Leber bei einer Sarcoidose	5
	1. Der histologische Aufbau des Sarcoidose-Granuloms im Leberpunktat	5
	2. Die Größe der Sarcoidose-Granulome in Leberpunktaten	7
	3. Die Anordnung der Sarcoidose-Granulome im Leberparenchym	8
	4. Die Häufigkeit der Sarcoidose-Granulome in Leberpunktaten	8
	5. Unspezifische Veränderungen in den Leberpunktaten	8
	B. Morphologische Befunde in der Leber bei einer Tuberkulose	9
IV.	Diskussion	10
V.	Zusammenfassung	15
Schrifttum		17

I. Einleitung

Die als Morbus Boeck oder als Sarcoidose bezeichnete Erkrankung stellt ein komplexes, die verschiedensten Organe betreffendes Geschehen dar, dessen Ätiologie und Pathogenese bisher nicht geklärt werden konnte. Neben der nach wie vor diskutierten Annahme, daß es sich bei der Sarcoidose um eine besondere Verlaufsform der Tuberkulose handelt, nehmen andere Autoren das Vorliegen einer immunbiologischen Defektbildung an (Literatur bei BEHRENDT 1968). Schließlich gibt es Autorengruppen, die auf Parallelen zwischen der Sarcoidose und den sog. Kollagenkrankheiten hinweisen (WANSTRUP und ELLING 1968).

Bei den ersten Berichten über diese Erkrankung standen Haut- und Knochenveränderungen im Vordergrund (HUTCHINSON 1875). Histologische Untersuchungen von Hauteffloreszenzen durch QUINQUAUD (1892) deckten als typisches morphologisches Substrat das epitheloidzellige Granulom auf. 1905 weist BOECK in seiner Arbeit: "Fortgesetzte Untersuchungen über das multiple benigne Sarcoid" darauf hin, daß neben der Hautmanifestation Lymphknotenschwellungen, Schleimhautherde in Nase und Mund, Auftreibungen von Fingern und Zehen sowie langwierige Bronchitiden und chronische Lungenveränderungen auftreten können. Es ist das Verdienst von SCHAUMANN (1914), die vielfältigen vorausgegangenen Beobachtungen an den verschiedensten Organen zu einem einheitlichen Krankheitsbild zusammengefaßt zu haben.

In vielen Fällen wird der Verdacht auf das Vorliegen einer Sarcoidose, von der vornehmlich Männer und Frauen zwischen dem 21. und 30. Lebensjahr betroffen werden (BEHRENDT 1968), erstmals nach einer Röntgenaufnahme der Lunge geweckt. Dabei finden sich dann charakteristische Veränderungen, die häufig

in ihrem Ausmaß im erstaunlichen Gegensatz zu den geringfügigen oder fehlenden subjektiven Beschwerden stehen. Die Beurteilung des Krankheitsstadiums richtet sich heute weitgehend nach der von WURM, REINDELL und HEILMEYER (1958) angegebenen Stadieneinteilung:

Stadium I: Befall der mediastinalen Lymphknoten.
Stadium II: Ausbreitung in die Lunge.
IIa: Lymphogene Ausbreitung von den Hili zur Peripherie.
IIb: Haematogene Aussaat.
IIc: Fleckig-streifige Lungenzeichnung und miliare Herde.
IId: Herde mit einem Durchmesser über 5 mm.
Stadium III: Endstadium.
IIIa: Konglomeratbildung und beginnende Lungenfibrose.
IIIb: Ausgedehnte Lungenfibrose mit erheblichen Verziehungen der Hili und Verlagerung des Mediastinums.

In den Anfangsstadien der Erkrankung, wenn lediglich die Hituslymphknoten betroffen sind, ist klinisch eine differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen Erkrankungen, wie z. B. dem Bronchialcarcinom, der Lymphogranulomatose, der Brucellose, der Tuberkulose und von Pneumokoniosen schwierig. Der weitere Verlauf der Erkrankung ist nicht einheitlich. So können Spontanremissionen auftreten. In anderen Fällen bleibt der Prozeß stationär oder schreitet kontinuierlich bis zum Endstadium fort (LÖFFLER und BEHRENS 1956). Neben den mediastinalen Lymphknoten, der Lunge und der Haut ist in einem verhältnismäßig hohen Prozentsatz die Leber in das Krankheitsgeschehen mit einbezogen. Dadurch gelingt es in vielen Fällen, was zuerst von VANBECK und HAEX (1943) gezeigt wurde, die Diagnose durch die histologische Untersuchung eines Leberpunktates zu erhärten. Die Angabe über die Leberbeteiligung bzw. positive

Befunde in der Leber schwanken zwischen 53 und 90 % (POPPER und SCHAFFNER 1961, ISRAEL 1964, MOHR 1965, PRIBILLA 1965, SHERLOCK 1965, EISENBURG 1967, BEHRENDT 1968, SCHEUER 1968). Während die Mehrzahl der Patienten keine Hinweise für eine Leberbeteiligung bietet, lassen sich bei 13,7 - 30 % eine Vergrößerung der Leber, leicht pathologische Leberfunktionsproben sowie eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase feststellen. Selten entsteht ein Verschlußsyndrom (POPPER und SCHAFFNER 1961, PRIBILLA 1965, EISENBURG 1967).

Das für die Sarcoidose kennzeichnende histologische Substrat sind epitheloidzellige Granulome, die jedoch nicht nur bei der Sarcoidose, sondern auch bei einer Reihe anderer Krankheiten, wie z.B. der Tuberkulose, dem Morbus Bang, der Tularämie, der Berylliose sowie bei einigen Pilzinfektionen entstehen können. Einige Autoren haben daher vorgeschlagen, Granulombildungen in der Leber ganz allgemein unter dem Begriff "granulomatöse Hepatitis" zusammenzufassen und derartige Veränderungen von einfachen Sternzellgranulomen abzugrenzen (WEPLER und WILDHIRT 1968). Der Begriff der granulomatösen Hepatitis ist vom morphologischen Standpunkt aus durchaus berechtigt und unterstreicht die Tatsache, daß das Vorliegen von Granulomen in der Leber häufig keine Zuordnung zu einem bestimmten Krankheitsbild erlaubt (POPPER und SCHAFFNER 1961, MOREHEAD 1965, SHERLOCK 1965). Dagegen ist die Bezeichnung granulomatöse Hepatitis für den Kliniker naturgemäß unbefriedigend. Bei dieser Sachlage hielten wir es für berechtigt und lohnenswert, erneut der Frage nachzugehen, ob es nicht doch morphologische Kriterien gibt, die für das Sarcoidose-Granulom in der Leber kennzeichnend sind und insbesondere eine Abgrenzung von Granulomen bei einer Miliartuberkulose erlauben.

II. Material und Methodik

Um zu einer ausreichend sicheren Beurteilung der morphologischen Veränderungen zu gelangen, haben wir aus dem Einsendematerial des Pathologischen Institutes der Universität Marburg Leber von 55 an einer Sarcoidose erkrankten Patienten mit insgesamt 202 Granulomen untersucht und zum Vergleich 125 Granulome in der Leber bei Fällen mit einer gesicherten Miliartuberkulose herangezogen.

Das in Formalin fixierte und in Paraffin eingebettete Lebergewebe haben wir in kleinen Stufen (mindestens 15) aufgeschnitten und die Präparate in üblicher Weise mit Haemalaun-Eosin gefärbt. Außerdem führten wir die Trichrom-Färbung nach Goldner, die Kongorot-Färbung, die PAS-Reaktion sowie die Versilberung nach Gomori oder Gordon und Sweet (SCHEUER 1968) durch.

III. Untersuchungsergebnisse

A. Morphologische Befunde in der Leber bei einer Sarcoidose

1. Der histologische Aufbau des Sarcoidose-Granuloms im Leberpunktat

Die Sarcoidose-Granulome kamen in der Leber teils einzeln (Abb. 1), teils als Konglomerate (Abb. 2) vor. Sie bauten sich vornehmlich aus Epitheloidzellen auf, die in ihrer Gestalt beträchtliche Unterschiede erkennen ließen. Dabei fanden sich alle Zwischenstufen von polygonalen, gut abgrenzbaren Epitheloidzellen mit einem breiten, schwach acidophilen Cytoplasmasaum und mäßig chromatinreichen

Kernen (Abb. 3) bis zu schlecht abgrenzbaren stiftförmigen Zellen, die fast Fibrocyten ähnelten. Gelegentlich traten selbst innerhalb eines Granuloms bzw. einer Granulomgruppe erhebliche Formvarianten auf (Abb. 4). In der großen Mehrzahl waren die Epitheloidzellen völlig regellos angeordnet. Selten bildeten sie mosaikartige oder radiäre Strukturen (Abb. 5).

Nur in 8 von 55 Leberzylindern enthielten die Granulome mehrkernige Riesenzellen. Sie waren sehr selten in intralobulär gelegenen Granulomen, häufiger dagegen in periportalen Granulomen oder Granulomgruppen vorhanden (Abb. 6). Ein Teil der oft verhältnismäßig kleinen Riesenzellen entsprach in seinem Aufbau Langhans'schen Riesenzellen, andere waren uncharakteristisch oder glichen Fremdkörperriesenzellen (Abb. 7). Sie enthielten selten rundliche basophile Cytoplasmaeinschlüsse; typische Asteroid bodies oder Schaumann-Körper konnten wir in unserem Material nicht nachweisen.

Rund die Hälfte aller einzeln liegenden Granulome besaß bei einer relativ scharfen peripheren Grenze einen deutlichen Lymphocytenwall (Abb. 8). Die übrigen Granulome wurden entweder diffus von Lymphocyten durchsetzt (Abb. 9) oder enthielten nur wenige bzw. keine Lymphocyten. Dies war häufig bei kleinen - offensichtlich "jungen" - Granulomen mit sehr cytoplasmareichen Epitheloidzellen der Fall (Abb. 10), während bei Granulomkonglomeraten eine diffuse Durchsetzung vorherrschte. Durch periphere Anschnitte des Lymphocytenwalls wurde mehrfach das Bild eines Rundzellinfiltrates vorgetäuscht (Abb. 11). Die Zugehörigkeit zu einem Granulom ergab sich dann in einem der Stufenschnitte (Abb. 12).

Käsige Nekrosen waren in keinem Granulom entstanden. Allerdings fanden wir in 12 der 202 Granulome in zentralen Abschnitten regressiv veränderte Epitheloidzellen. Dabei sah man neben einer Auflockerung des Epitheloidzellgefüges eine granuläre oder eine hydropische Umwandlung des Cytoplasmas, durch die ein Zellzerfall nach Art einer Cytolyse eingeleitet

werden kann. Stets waren in solchen Granulomen reichlich peripher oder diffus Lymphocyten vorhanden.
Die Mehrzahl der Granulome enthielt ein teils peripher betontes, teils diffuses Netzwerk reticulärer Fibrillen (Abb. 13). Oft konnten durch die Anordnung der reticulären Fibrillen im Bereich von Granulomkonglomeraten die einzelnen Granulome gut voneinander abgegrenzt werden (Abb. 14).

In 39 Punktaten war innerhalb der Granulome außerdem entweder als peripherer Saum, vornehmlich zentral oder diffus ein unterschiedlich dichter kollagener Faserfilz entstanden (Abb. 15). Er war in der Regel in Konglomeraten stärker ausgebildet als in Einzelgranulomen. Dabei fiel auf, daß in Granulomen mit einer deutlichen Fibrose stets spindelzellige Epitheloidzellen das Bild beherrschten.
In etwa einem Drittel aller Granulome mit neugebildeten kollagenen Fibrillen war es partiell, seltener auch vollständig zu einer hyalinen Umwandlung gekommen (Abb. 16 und 17). Diese Bezirke ergaben in der Regel eine deutlich positive PAS- sowie hin und wieder auch eine positive Kongorot-Reaktion.
Innerhalb der einzelnen Punktate zeigten die Granulome nur selten einen übereinstimmenden Aufbau. Häufiger lagen z.T. beträchtliche Unterschiede vor, die in einigen Fällen vom rein epitheloidzelligen bis völlig hyalin umgewandelten Granulom reichten. Entsprechende Bilder waren gelegentlich sogar innerhalb eines Granulomkonglomerats zu beobachten (Abb. 18).

2. Die Größe der Sarcoidose-Granulome in Leberpunktaten

Über die Größe bzw. den Durchmesser der Granulome in der Leber sind bei der Art des Untersuchungsmaterials naturgemäß nur ungefähre Angaben möglich. Einzeln liegende Granulome besaßen in Paraffinschnitten nach einer Formalinfixierung einen Durchmesser zwischen 100 und 250 /u. Bei

Konglomeraten lag dieser Wert wesentlich höher; er überschritt jedoch in keinem Fall 2 mm.

3. Die Anordnung der Sarcoidose-Granulome im Leberparenchym

In 40 Punktaten waren nur isolierte Granulome, in 8 Leberzylindern nur Granulomkonglomerate, in den restlichen 7 Punktaten einzeln und zu Gruppen angeordnete Granulome nebeneinander vorhanden. 45 der 202 Granulome bzw. Granulomgruppen, d. h. etwa 22 %, waren in periportalen Feldern oder im Kontakt zu ihnen entstanden. Andere Granulome befanden sich z.T. eindeutig intralobulär, z.T. konnte ihre Lage trotz der Anfertigung von Stufenschnitten nicht eindeutig bestimmt werden. 5 Granulome lagen schließlich in unmittelbarer Nähe von Zentralvenen (Abb. 19).

4. Die Häufigkeit der Sarcoidose-Granulome in Leberpunktaten

Wie zu erwarten, bestanden keine Beziehungen zwischen der Größe der Leberzylinder und der Zahl der Granulome. Dies wird durch zwei Extremfälle unterstrichen, bei denen wir in jeweils etwa 2 cm langen Leberzylindern einmal in 15 Stufenschnitten nur ein Granulom, ein anderes Mal dagegen 22 Granulome feststellen konnten. Nur in 20 der 55 Punktate waren in jedem der Stufenschnitte Granulome vorhanden. In drei Fällen konnten jeweils nur in einem der angefertigten Schnitte eindeutige Granulome erfaßt werden.

5. Unspezifische Veränderungen in den Leberpunktaten

In 20 Fällen waren - meist nur geringgradige - unspezifische Leberparenchymveränderungen zu erkennen. Dabei konnte naturgemäß nicht entschieden werden, ob sie mit der Sarcoidose

im Zusammenhang standen oder nicht. In 5 Punktaten fanden wir eine mäßiggradige herdförmige, fein- bis mitteltropfige Verfettung. In zwei Fällen mit ausgedehnten Granulomkonglomeraten in periportalen Feldern waren in zentralen Läppchenabschnitten gallig imbibierte Leberzellen sowie einige Gallenzylinder nachweisbar. In den übrigen 13 Punktaten sah man sehr selten Einzelzellnekrobiosen und -nekrosen sowie herdförmig aktivierte Sternzellen.

B. Morphologische Befunde in der Leber bei einer Tuberkulose

Ähnlich wie bei der Sarcoidose fanden sich auch bei der Tuberkulose im Leberparenchym isolierte Tuberkel und Konglomerattuberkel. Sie waren in der Mehrzahl nur unscharf vom umgebenden Leberparenchym abgrenzbar und enthielten überwiegend länglich-ovale, schlecht voneinander abgrenzbare Epitheloidzellen in einer regellosen Anordnung. Fast stets waren in wechselnder Zahl Lymphocyten vorhanden (Abb. 20a und 20b). Die Lymphocyten bildeten nur überaus selten einen peripheren Wall; häufiger stellte sich eine mitunter dichte diffuse lymphocytäre Durchsetzung dar (Abb. 21). Mehrkernige Riesenzellen vom Langhans-Typ waren nur selten in isolierten Tuberkeln, dagegen oft in Konglomerattuberkeln vorhanden (Abb. 22).

Verhältnismäßig häufig - in unserem Material in etwa der Hälfte der untersuchten Fälle - konnten typische zentrale Verkäsungen nachgewiesen werden (Abb. 23).
Die Versilberung führte zu unterschiedlichen Resultaten. Ein Teil der Granulome war frei von reticulären Fibrillen; hier war es offensichtlich zu einer Zerstörung der reticulären Fasern gekommen. In anderen Tuberkeln lag dagegen ein dichtes, oft konzentrisch angeordnetes reticuläres Netzwerk vor (Abb. 24). In Konglomeraten ließen sich die einzelnen Tuberkel

in der Regel nur schlecht voneinander abgrenzen. Neugebildete kollagene Fasern waren nur verhältnismäßig selten zu erkennen. Hyalinisierungsbezirke sahen wir in keinem der untersuchten Granulome.
26 der 125 Tuberkel waren eindeutig in periportalen Feldern entstanden. Die restlichen waren intralobulär ohne Bevorzugung einer bestimmten Zone entstanden; bei einem Teil ließ sich die Lage nicht eindeutig feststellen.
Der Durchmesser der isolierten Tuberkel schwankte in der Regel zwischen 150 und 200 µ. Nur selten traf man auf isolierte Tuberkel mit einem Durchmesser zwischen 200 und 300 µ. Einzelne Konglomerattuberkel überschritten einen Durchmesser von 2 mm.
Häufig zeigten mehrere oder alle Tuberkel innerhalb eines Zylinders einen weitgehend identischen Aufbau.
Mit Ausnahme nur eines Falles waren im Leberparenchym uncharakteristische Veränderungen in Form einer leichten bis mäßiggradigen Verfettung sowie einer herdförmigen Aktivierung der Sternzellen zu erkennen.

IV. Diskussion

Wie bereits eingangs erwähnt, herrscht weitgehend Übereinstimmung darüber, daß eine sichere Abgrenzung des Sarcoidose-Granuloms von anderen epitheloidzelligen Granulomen in der Leber insbesondere bei einer Tuberkulose oder Brucellose auf Schwierigkeiten stößt und oft unmöglich ist. Daneben werden jedoch eine Reihe von Einzelfakten angegeben, die differentialdiagnostische Erwägungen erleichtern sollen. Notwendige Voraussetzung hierzu ist - was durch unsere Untersuchungen erneut unterstrichen wird - eine vollständige Aufarbeitung der Leberpunktate in kleinen Stufenschnitten, um möglichst viele Granulome miteinander vergleichen

zu können und um vereinzelte Granulome überhaupt zu erfassen. Bei der Beurteilung der Granulome soll nach Angaben zahlreicher Autoren insbesondere die Lage der Granulome innerhalb des Leberparenchyms, die Anordnung der Epitheloidzellen, die Form der Riesenzellen, das Vorkommen und die Anordnung von Lymphocyten, das Auftreten regressiver Veränderungen, die Zerstörung oder Neubildung reticulärer Fibrillen sowie das Vorhandensein kollagener Fasern mit und ohne hyaline Umwandlung bedeutungsvoll sein.

Eine vorwiegend periportale Anordnung der Granulome soll für eine Sarcoidose (KETTLER 1958, POPPER und SCHAFFNER 1961, NETTER 1964, EISENBURG 1967, SCHEUER 1968), ein mehr ubiquitäres Vorkommen dagegen für eine Tuberkulose (RINGLEB 1953, POPPER und SCHAFFNER 1961, NETTER 1964, SCHEUER 1968) sprechen. Auf Grund unserer Untersuchungen können wir diese Angaben nicht bestätigen; auch bei der Sarcoidose fanden wir in Übereinstimmung mit SHERLOCK (1965) eine vornehmlich ubiquitäre Granulomanordnung. Die Zahl der sicher in oder im Kontakt zu periportalen Feldern entstandenen Granulome war in unseren Fällen bei der Sarcoidose und Tuberkulose fast übereinstimmend.

Nach POPPER und SCHAFFNER (1961) handelt es sich bei Granulomen, die in der unmittelbaren Umgebung der Zentralvenen liegen, mit großer Wahrscheinlichkeit um echte Tuberkel. Wir meinen, daß dieser Hinweis nur wenig Aussagekraft besitzt, da wir in 5 der 55 Punktate, d.h. in nahezu 10 % aller Sarcoidosefälle Granulome in der unmittelbaren Nähe von Zentralvenen vorfanden.

Sowohl bei der Sarcoidose als auch der Tuberkulose können die Granulome einzeln oder als Konglomerate auftreten. Der Durchmesser der Einzelgranulome schwankte in der Mehrzahl zwischen 100 und 300 µ. Während wir in Übereinstimmung mit POPPER und SCHAFFNER (1961) bei der Sarcoidose kein einziges Granulom mit einem Durchmesser über 2 mm feststellen konnten, war dies bei der Tuberkulose sehr selten der Fall.

Die Sarcoidose-Granulome zeigen erfahrungsgemäß in anderen Organen in der Regel einen auffallend gleichartigen Aufbau bzw. ein übereinstimmendes Entwicklungsstadium. In der Leber ist dies, worauf POPPER und SCHAFFNER (1961) mit Recht hinweisen, keineswegs der Fall; hier fanden wir innerhalb eines Zylinders sowohl zwischen einzeln liegenden Granulomen als auch an Granulomen eines Konglomerats oft beträchtliche Unterschiede, die von rein epitheloidzelligen Knötchen bis zu hyalin umgewandelten Granulomen reichen konnten. Dagegen hatten wir mit SCHEUER (1968) den Eindruck, daß in den einzelnen Leberschnitten die echten Tuberkel weit mehr im Aufbau übereinstimmten.

MOHR (1965) und GUSEK (1966) betonen, daß die Epitheloidzellen eines Sarcoidose-Granuloms oft mosaikartige Strukturen bilden, während bei der Tuberkulose eine radiäre Anordnung (MOHR 1965) häufiger ist. Zwar fanden wir in der Leber vereinzelte entsprechende Fälle, die Mehrzahl wies jedoch, was auch POPPER und SCHAFFNER (1961) betonen, eine zufällige uncharakteristische Anordnung der Epitheloidzellen auf, die mitunter beträchtliche Varianten zeigten.

Die Sarcoidose-Granulome enthielten in Übereinstimmung mit MOHR (1965) und GUSEK (1966) nur selten mehrkernige Riesenzellen. Sie lagen in unserem Material nur extrem selten in Einzelgranulomen, dagegen etwas häufiger in periportalen Granulomkonglomeraten. Zum Teil handelte es sich um typische Langhans'sche Riesenzellen, zum Teil entsprachen sie, worauf auch ANDERSON (1961) und MOHR (1965) hinweisen, eher Fremdkörperriesenzellen. Allgemein bekannt ist das Vorkommen sog. Asteroid bodies oder Schauman-Körperchen im Cytoplasma der Riesenzellen bei einer Sarcoidose. In der Leber konnten wir derartige Einschlüsse - ebenso wie POPPER und SCHAFFNER (1961) nicht nachweisen.

Ein weiterer häufiger Bestandteil der Granulome sind Lymphocyten; allerdings sind hierüber die Angaben nicht übereinstimmend. Nach ANDERSON (1961), MOHR (1965) und GUSEK (1966) besitzen die Sarcoidose-Granulome keinen oder einen nur spärlich ausgebildeten peripheren Lymphocytensaum. Er soll dagegen nach EISENBURG (1967) häufig vorkommen und nach POPPER und SCHAFFNER (1961) deutlich ausgebildet sein. Wir sahen bei rund der Hälfte aller beurteilten Sarcoidose-Granulome entlang der meist scharf vom umgebenden Lebergewebe abgrenzbaren Peripherie einen deutlichen Lymphocytenwall. Andere Granulome wurden diffus von Lymphocyten durchsetzt, seltener trafen wir auf Granulome, die keine Lymphocyten enthielten.
Tuberkulöse Granulome wiesen häufig mehr oder weniger dichte diffuse Ansammlungen von Lymphocyten auf, einen eigentlichen Lymphocytenwall an der von der Umgebung nur unscharf abgrenzbaren Peripherie fanden wir dagegen nur sehr selten.

In keinem der 202 beurteilten Sarcoidose-Granulome war eine käsige Nekrose entstanden; es konnten allerdings im Zentrum von 12 Sarcoidose-Granulomen regressiv veränderte Epitheloidzellgruppen erfaßt werden, die offensichtlich einen Zelluntergang nach Art einer Cytolyse einleiten können und in ähnlicher Form von MOHR (1965) beschrieben wurden. Tuberkulöse Granulome zeigten dagegen auch in Leberschnitten verhältnismäßig häufig zentrale käsige Nekrosen.

In fast allen Sarcoidose-Granulomen konnten in wechselnder Menge reticuläre Fibrillen mit einer teils peripher betonten, teils diffusen Anordnung festgestellt werden, durch die sich mitunter Einzelgranulome in Konglomeraten oft recht gut voneinander abgrenzen ließen. Es tritt also - was auch SHERLOCK (1965) betont - nicht eine Zerstörung der ortsständigen reticulären Fibrillen, sondern vielmehr eine deutliche Neubildung ein (POPPER und SCHAFFNER 1961).

Bei der Entstehung echter Tuberkel soll es insbesondere in der Initialphase zu einer Zerstörung reticulärer Fibrillen kommen (POPPER und SCHAFFNER 1961, SCHEUER 1968). Unsere Untersuchungen zeigen eindeutig, daß auch in tuberkulösen Granulomen reichlich reticuläre Fibrillen entstehen können. In Konglomeraten war im Gegensatz zur Sarcoidose eine Abgrenzung der Einzelgranulome durch den Nachweis von reticulären Fibrillen in der Regel nicht möglich.

In der Mehrzahl der Sarcoidose-Granulome waren ohne Mühe sowohl peripher betont als auch diffus kollagene Faserbündel zu erfassen. Gleichzeitig waren in etwa einem Drittel dieser Granulome mehr oder weniger ausgedehnte Hyalinisierungsbezirke entstanden, ein Befund, der auch von anderen Autoren betont wird (MOHR 1965). GUSEK (1968) hat diese Hyalinisierungsvorgänge gründlich untersucht und sie als "finale progressive hyaline Transformation" bezeichnet. Solche Hyalinisierungsbezirke können gelegentlich eine mehr oder weniger deutliche Amyloidreaktion zeigen. Aus diesem Grunde diskutiert GUSEK (1968) das Auftreten amyloidartiger Praezipitationen; POPPER und SCHAFFNER (1961) sprechen direkt von peripheren Paramyloidablagerungen. Eine zunächst partielle hyaline Umwandlung kann später in eine völlige hyaline Transformation des Granuloms übergehen.
In tuberkulösen Granulomen war die Fibrosierungstendenz - jedenfalls in unseren Schnitten - weit weniger deutlich ausgeprägt. Hyalinisierungsbezirke sahen wir in keinem Fall.

Die Entstehung der Sarcoidose-Granulome soll durch eine Schwellung und Wucherung von Zellen des reticulo-histiocytären Systems eingeleitet werden, dabei können in der Leber sicherlich Kupffer'sche Sternzellen mit beteiligt sein. Durch die umschriebene Zellwucherung wird eine Verdrängung oder ein Untergang der ortsständigen Parenchymzellen eingeleitet. Nach einiger Zeit wandeln sich die gewucherten Mesenchymzellen in Epitheloidzellen um, womit die Entstehung eines

epitheloidzelligen Granuloms eingeleitet wird (POPPER und SCHAFFNER 1961, MOHR 1965, EISENBURG 1967). Diese uncharakteristische "prägranulomatöse" Phase soll einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen einnehmen (MOHR 1965). Im weiteren Verlauf können sich die Granulome völlig zurückbilden, so daß eine restitutio ad integrum prinzipiell möglich ist (MOHR 1965). Daneben ist jedoch auch eine Abheilung mit einer mehr oder weniger ausgedehnten Fibrose bzw. Hyalinose von Bedeutung (POPPER und SCHAFFNER 1961, EISENBURG 1967).

Unabhängig von der Granulombildung fanden wir sowohl bei der Sarcoidose als auch bei der Tuberkulose in der Leber verhältnismäßig häufig mehr oder weniger deutlich ausgeprägte uncharakteristische Veränderungen. Dabei standen eine herdförmige Verfettung der Leberzellen und eine Aktivierung der Sternzellen im Vordergrund. Über gleichartige Befunde berichten u.a. POPPER und SCHAFFNER (1961), SHERLOCK (1965) und SCHEUER (1968).

Überblickt man alle angeführten Punkte, so ergibt sich auch auf Grund unserer Untersuchungen, daß eine sichere Unterscheidung von Granulomen bei einer Sarcoidose oder Tuberkulose in der Leber nicht möglich ist. Für eine Sarcoidose sprechen jedoch: eine scharfe periphere Abgrenzung der Granulome mit einem Lymphocytenwall, neugebildete argyrophile Fibrillen und kollagene Fasern sowie eine hyaline Umwandlung.

V. Zusammenfassung

Das Vorkommen epitheloidzelliger Granulome in Leberpunktaten ist insbesondere im Rahmen einer Sarcoidose keine Seltenheit. Allerdings ergeben sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten vornehmlich in der Abgrenzung von echten Tuberkeln.

Aus diesem Grunde wurden 202 Granulome in 55 Leberpunktaten bei einer Sarcoidose und 125 echte Tuberkel in Leberschnitten beurteilt und die Ergebnisse dieser Studie mit entsprechenden Angaben in der Literatur kritisch verglichen. Dabei zeigte sich, daß bei Verwendung üblicher Färbemethoden eine sichere Abgrenzung des Sarcoidose-Granuloms vom echten Tuberkel in der Leber nicht möglich ist. Es ergab sich ferner, daß bei differentialdiagnostischen Erwägungen eine Reihe der in der Literatur genannten Punkte ganz offensichtlich bedeutungslos sind, während eine scharfe Abgrenzung der Granulome vom umgebenden Gewebe, ein deutlicher peripherer Lymphocytenwall, neugebildete kollagene Fasern und eine hyaline Transformation mit großer Wahrscheinlichkeit für ein Sarcoidose-Granulom sprechen.

Schrifttum

ANDERSON, W.A.D.: Pathology.
4th Edition. St. Louis: C.V. Mosby Comp. 1961

van BECK, C. and A.J.C. HAEX: zit. bei W. PRIBILLA:
Leberbiopsie und Laparoskopie.
In: Bericht üb. d. Tagung d. Rhein.-Westf. Tuberkulose Vereinigung (Hrsg. von R. Hoppe) S. 98 - 101.
Stuttgart; F,K. Schattauer 1965

BEHRENDT, H.: Epidemiologische und immunologische Aspekte der Sarcoidose.
Habil.-Schrift, Med. Fak., Marburg 1968

BOECK, C.: Fortgesetzte Untersuchungen über das multiple benigne Sarcoid.
Arch. derm. Syph., Berlin, 73, 301 - 332 (1905)

EISENBURG, J.: Über die sogenannte granulomatöse Hepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 92, 749 - 755 (1967)

GUSEK, W.: Vergleichende Cytologie und Histogenese des Sarcoidosegranuloms.
Arch. klin. exp. Derm. 227, 24 - 53 (1966)

GUSEK, W.: Formale Pathogenese der hyalinen Transformation des Sarcoidosegranuloms.
Virch. Arch. Abt. A Path. Anat. 345, 264 - 275 (1968)

HUTCHINSON, J.: Illustrations of clinical surgery. London: J. and A. Churchill Ltd. 1875

ISRAEL, S.: Selection of biopsy procedures for sarcoidosis diagnosis. Arch. intern. Med. 113, 255 - 260 (1964)

KETTLER, L.H.: Die Leber. In: Lehrbuch der Speziellen Pathologie. Bd. II/2, S. 913 - 1260 (Hrsg. von E. Kaufmann u. M. Staemmler), 11. u. 12. Aufl., Berlin: W. de Gruyter 1958

LÖFFLER, W. u. W. BEHRENS jr.: Morbus Boeck. In: Handbuch der Inneren Medizin (Hrsg. von G. v. Bergmann, W. Frey u. H. Schwiegk), Bd. IV/3, 464 - 548, Berlin - Göttingen - Heidelberg: Springer 1956

MOHR, H.J.: Pathologie der Sarkoidose (Morbus Boeck). In: Bericht üb. d. Tagung d. Rhein.-Westf. Tuberkulose Vereinigung (Hrsg. von R. Hoppe) S. 1 - 20. Stuttgart: F.K. Schattauer 1965

MOREHEAD, R.P.: Human Pathology. pp 469 - 471, New York, Toronto, Sydney, London: McGraw - Hill Book Comp.

NETTER, F.H.: Diseases of the liver. In: The Ciba collection of medical illustrations (Ed. by E. Oppenheimer) vol. 3/III, 61 - 120. New Jersey: Ciba Pharm. Comp. 1964

POPPER, H. u. F. SCHAFFNER: Die Leber.
Stuttgart: G. Thieme 1961

PRIBILLA, W.: Leberbiopsie und Laparoskopie.
In: Bericht üb. d. Tagung d. Rhein.-Westf. Tuberkulose Vereinigung (Hrsg. von R. Hoppe) S. 98 - 101.
Stuttgart: F.K. Schattauer 1965

QUINQUAUD : zit. d. H. BEHRENDT: Epidemiologische und immunologische Aspekte der Sarcoidose.
Habil.-Schrift, Med. Fak., Marburg 1968

RINGLEB, D.: Über Retothelknötchen der Leber bei Tuberkulosen.
Virch. Arch. path. Anat. 324, 357 - 372 (1953)

SCHAUMANN, J.: Sur le lupuspernio; mémoire présenté en Novembre 1914 à la société francaise de dermatologie et de syphilographie pour le prix zambaco.
Stockholm: Norstedt et Söner 1934

SHERLOCK, Sh.: Krankheiten der Leber und der Gallenwege.
3. Aufl. S. 613 - 625, München: J.F. Lehmann 1965

WANSTRUP, J. and P. ELLING: Immunohistochemistry of sarcoidosis.
Acta path. microbiol. scand. 73, 37 - 48 (1968)

WEPLER, W. und E. WILDHIRT: Klinische Histopathologie der Leber.
Stuttgart: G. Thieme 1968

WURM, K., H. REINDELL und L. HEILMEYER: Der Lungenboeck im Röntgenbild.
Stuttgard: G. Thieme 1958

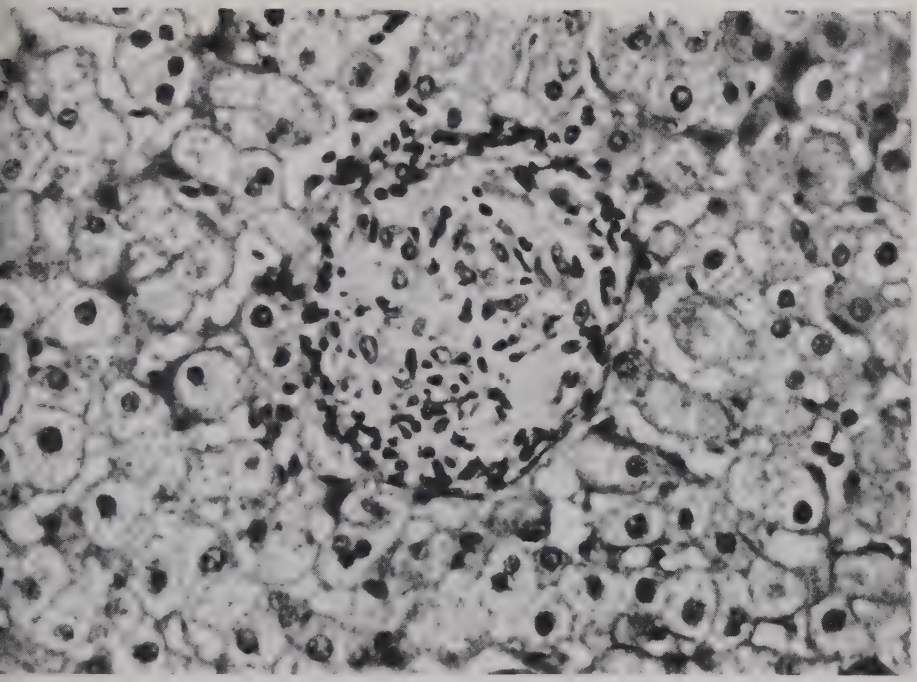


Abb. 1 Intralobuläres, isoliertes Sarcoidosegranulom mit scharfer peripherer Grenze und angedeutetem Lymphocytenwall.
HE, Formalin, 500fach (J.-Nr. 7719/69).

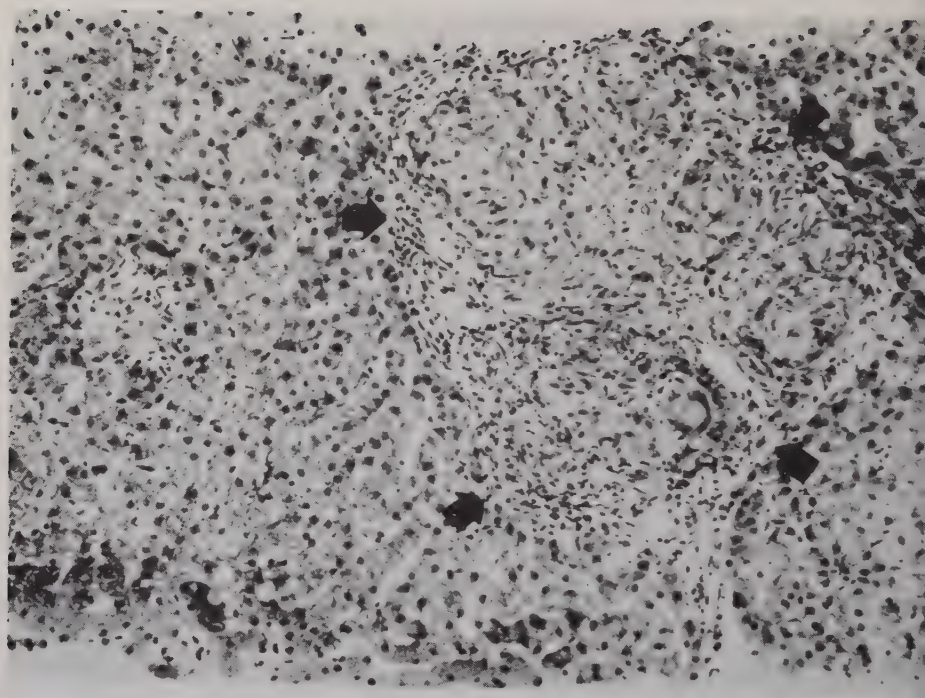


Abb. 2 Granulomkonglomerat bei Sarcoidose.
HE, Formalin, 200fach (J.-Nr. 4480/67).

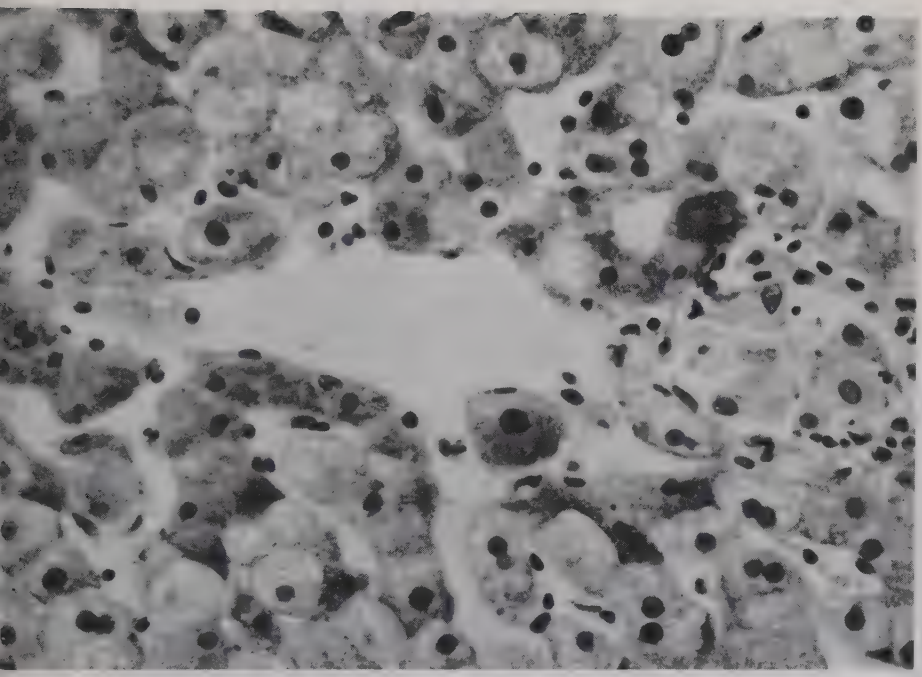


Abb. 3 Isoliertes Sarcoidosegranulom in der unmittelbaren Nähe einer Zentralvene mit typischen Epitheloidzellen. HE, Formalin, 500fach (J.-Nr. 2253/68).

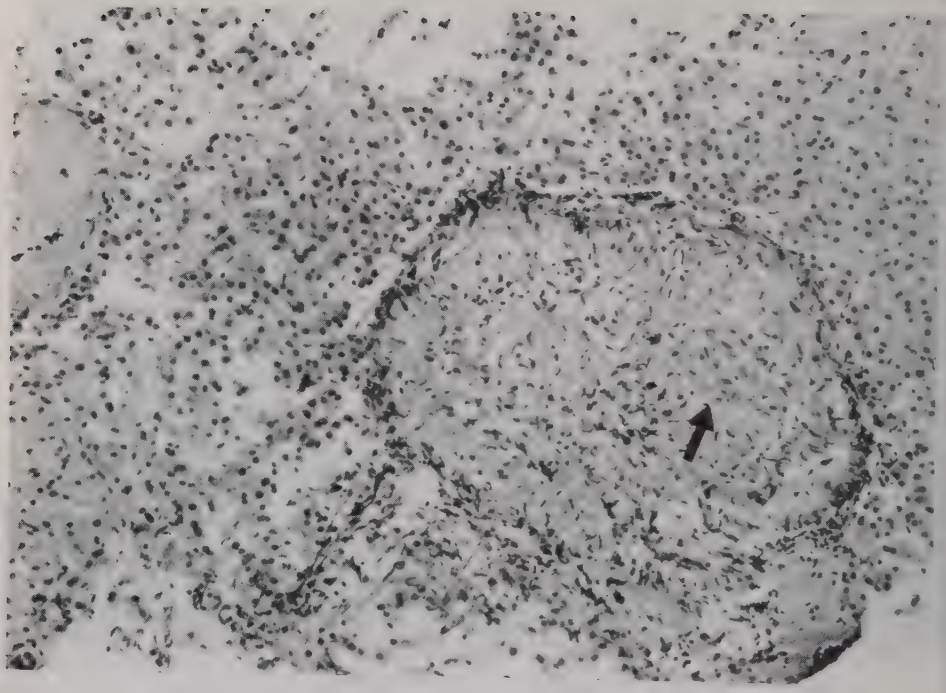


Abb. 4 Sarcoidosegranulom mit vornehmlich spindelzelligen, z.T. jedoch auch polygonalen (↗) Epitheloidzellen. HE, Formalin, 200fach (J.-Nr. 4480/67).

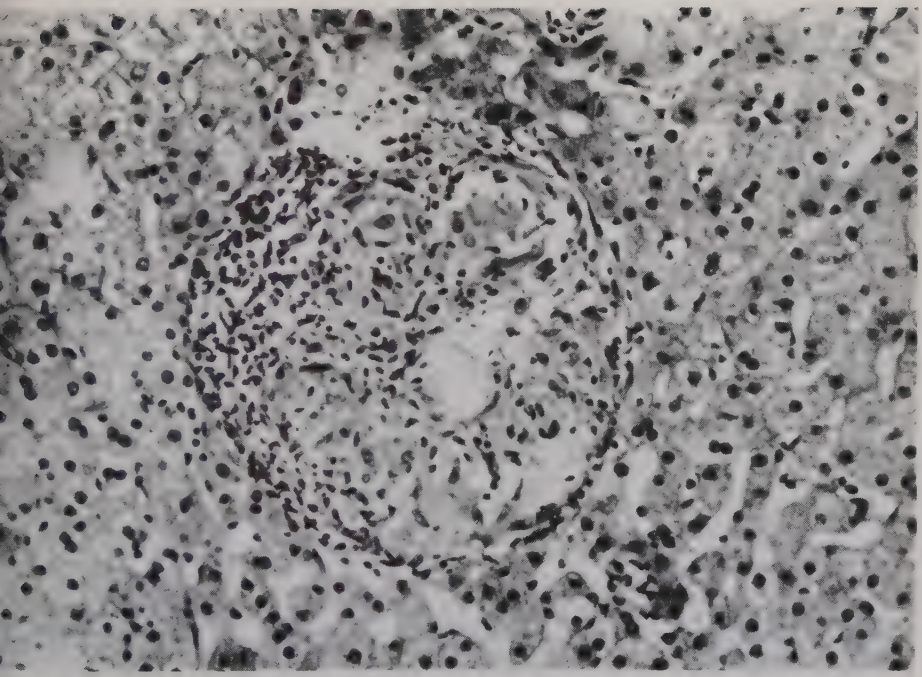


Abb. 5 Sarcoidosegranulom mit radiär angeordneten Epitheloidzellen.
HE, Formalin, 320fach (J.-Nr. 11 791/66).

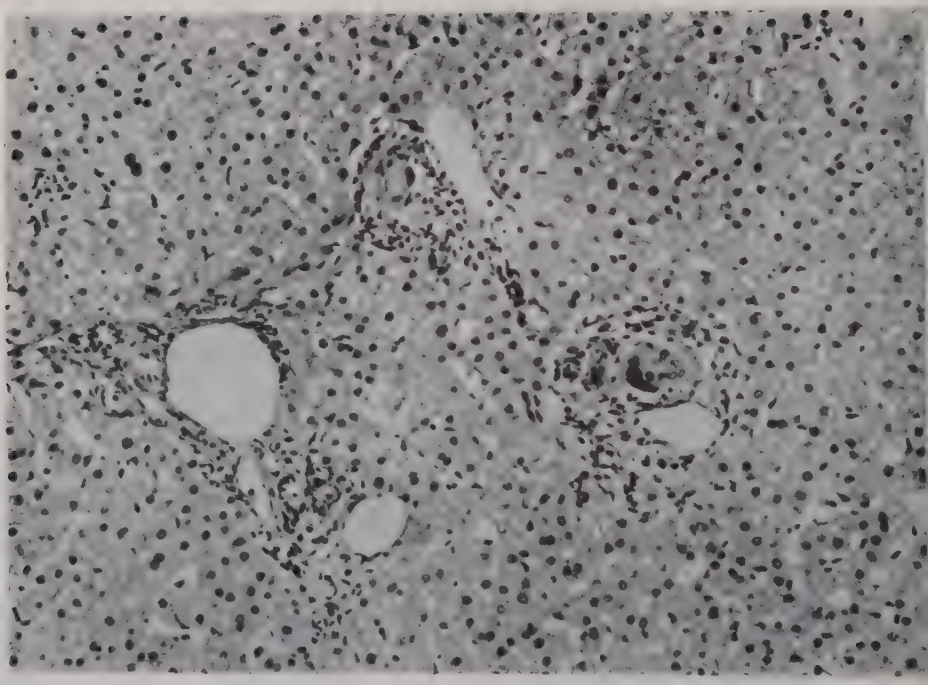


Abb. 6 Mehrkernige Riesenzellen in periportalen Sarcoidose-granulomen.
HE, Formalin, 200fach (J.-Nr. 14 985/67).

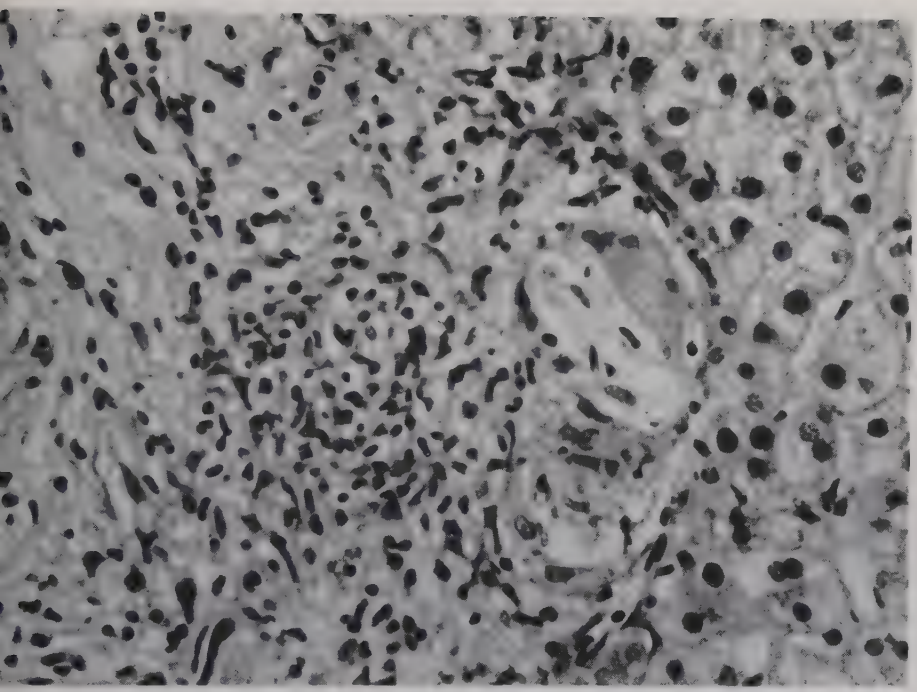


Abb. 7 Riesenzelle vom Fremdkörpertyp in einem Sarcoidosegranulom. HE, Formalin, 500fach (J.-Nr. 20 797/68).

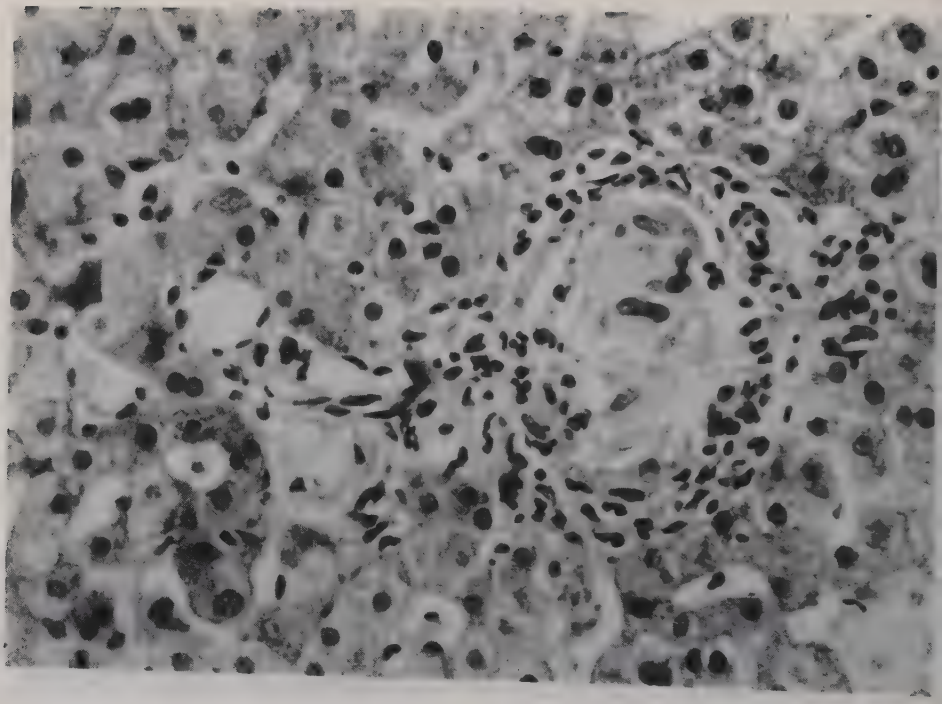


Abb. 8 Sarcoidosegranulom mit Lymphocytenwall.
HE, Formalin, 500fach (J.-Nr. 2253/68).

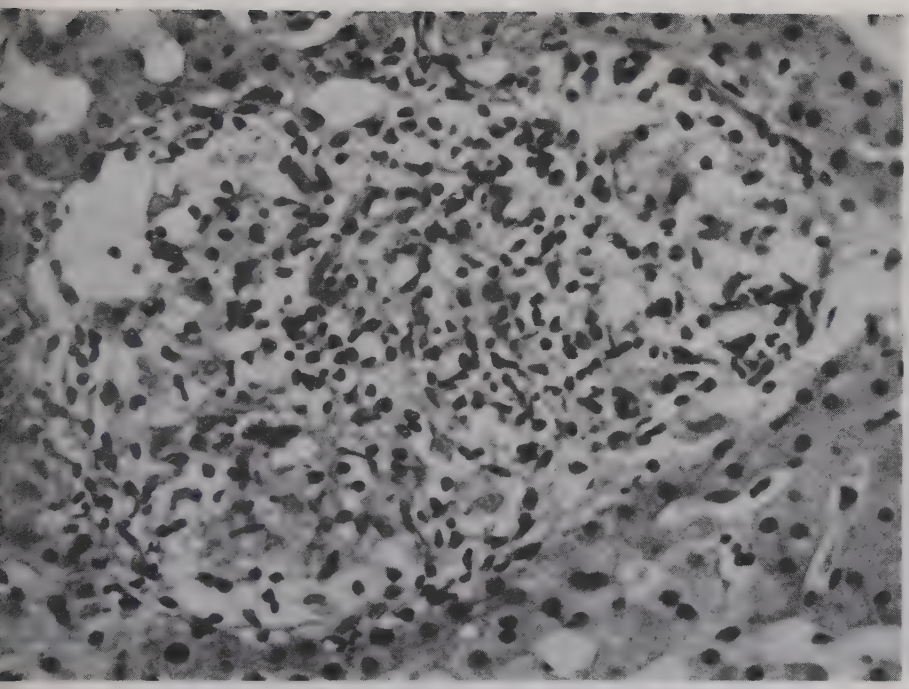


Abb. 9 Diffuse Lymphocytenansammlungen im Bereich eines Granulomkonglomerats bei Sarcoidose.
HE, Formalin, 320fach (J.-Nr. 3847/68).

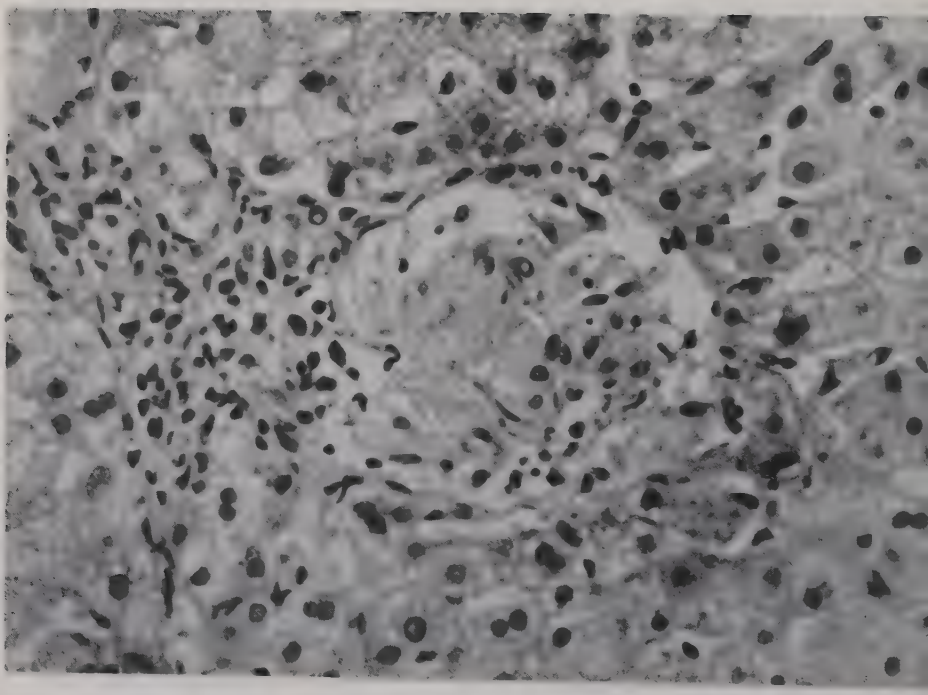


Abb. 10 Periportales Sarcoidosegranulom fast ohne Lymphocyten. HE, Formalin, 500fach (J.-Nr. 2553/68).

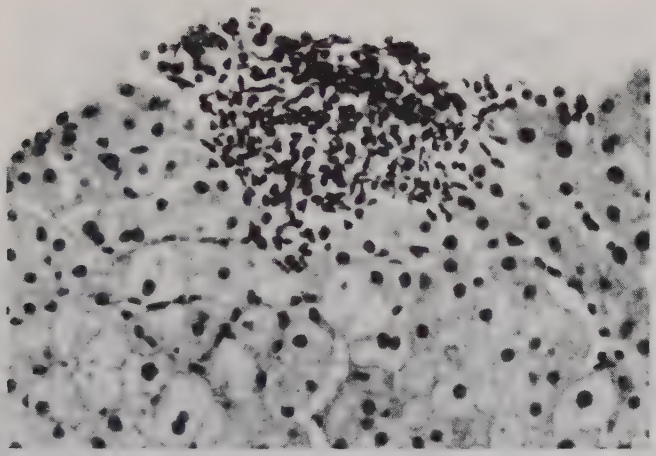


Abb. 11 Scheinbares Rundzellinfiltrat in der Leber durch peripheren Anschnitt des Lymphocytenwalles eines Sarcoidose-granuloms.
HE, Formalin, 250fach (J.-Nr. 5570/68).

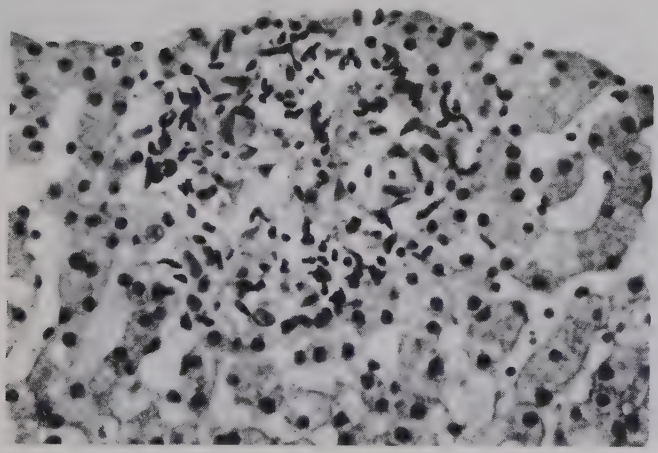


Abb. 12 Die in Abb. 11 erkennbare Stelle in einem der nächsten Stufenschnitte.
HE, Formalin, 250fach (J.-Nr. 5570/68).

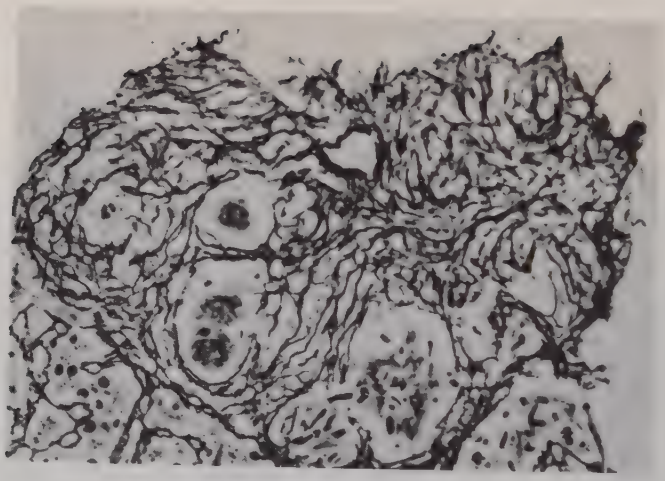


Abb. 13 Diffus angeordnete reticuläre Fibrillen in einem Sarcoidosegranulom. Gomori, Formalin, 320fach (J.-Nr. 20 797/68).

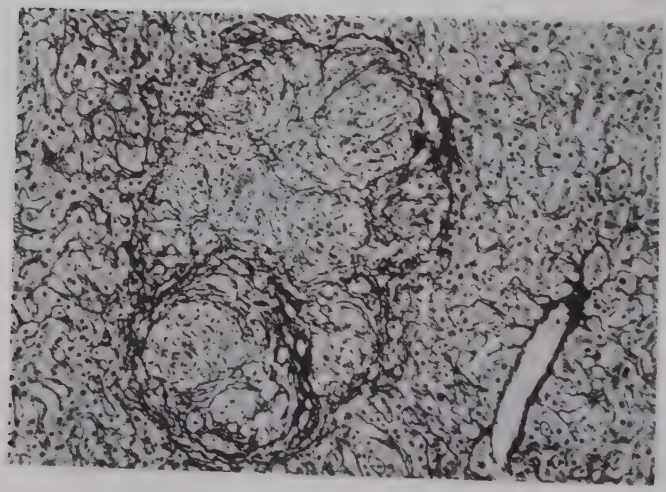
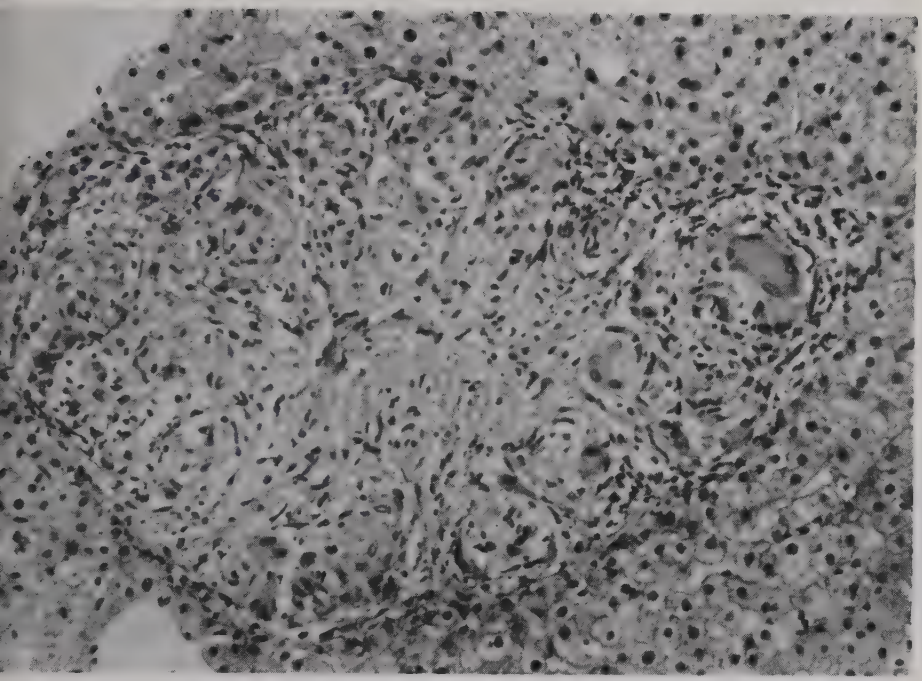


Abb. 14 Konglomerat mit gut abgrenzbaren Einzelgranulomen bei Sarcoidose. Gomori, Formalin, 100fach (J.-Nr. 4480/67).



bb. 15 Diffuser kollagener Faserfilz in einem Sarcoidosegranulom. Goldner, Formalin, 320fach (J.-Nr. 20 797/68).

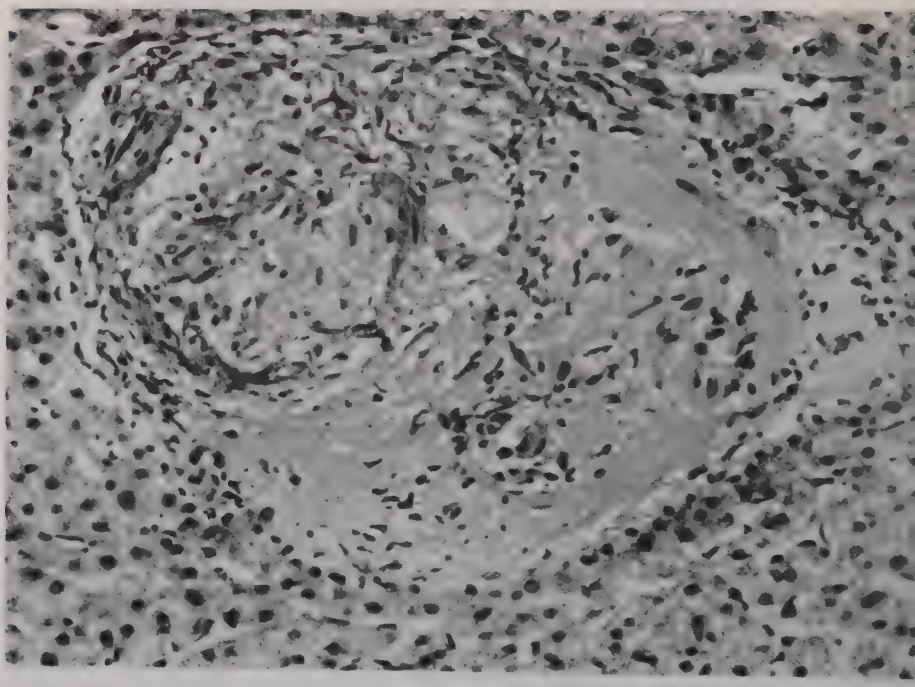


Abb. 15 Partielle hyaline Umwandlungszone in einem Sarcoidose-granulom.
Goldner, Formalin, 320fach (J.-Nr. 2325/66).

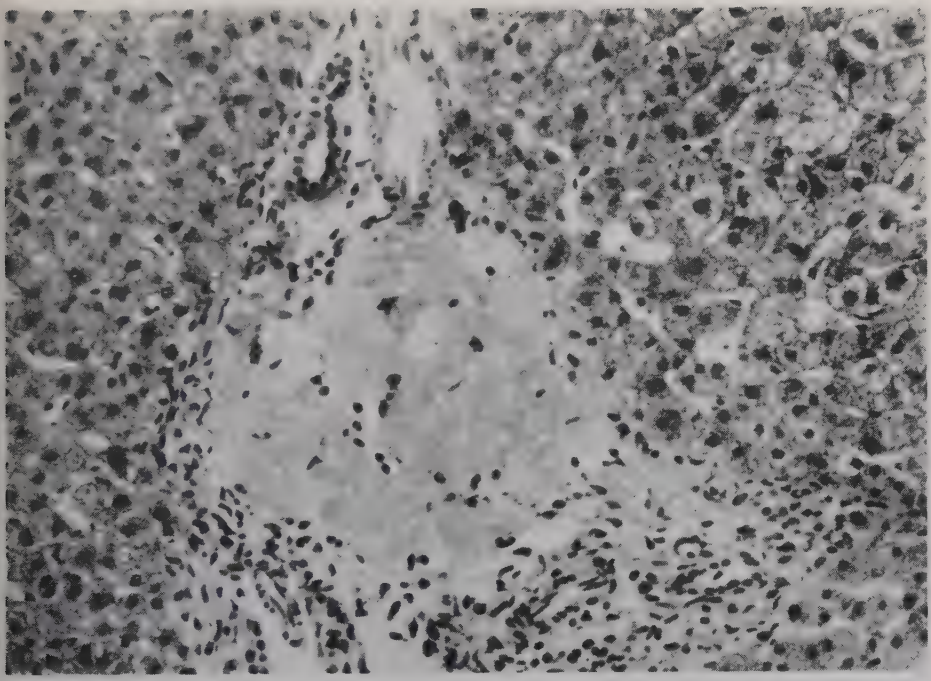


Abb. 17 Vollständig hyalin umgewandeltes Sarcoidosegranulom. Goldner, Formalin, 320fach (J.-Nr. 4480/67).

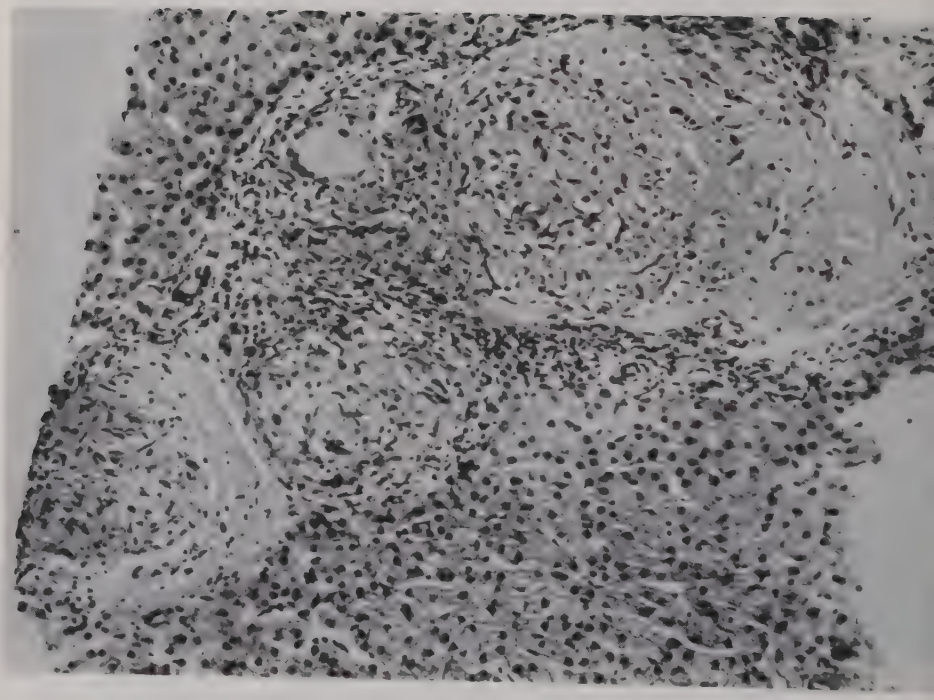


Abb. 18 Konglomerat mit teils zellreichen, teils partiell hyalin umgewandelten Granulomen.
Goldner, Formalin, 200fach (J.-Nr. 2325/66).

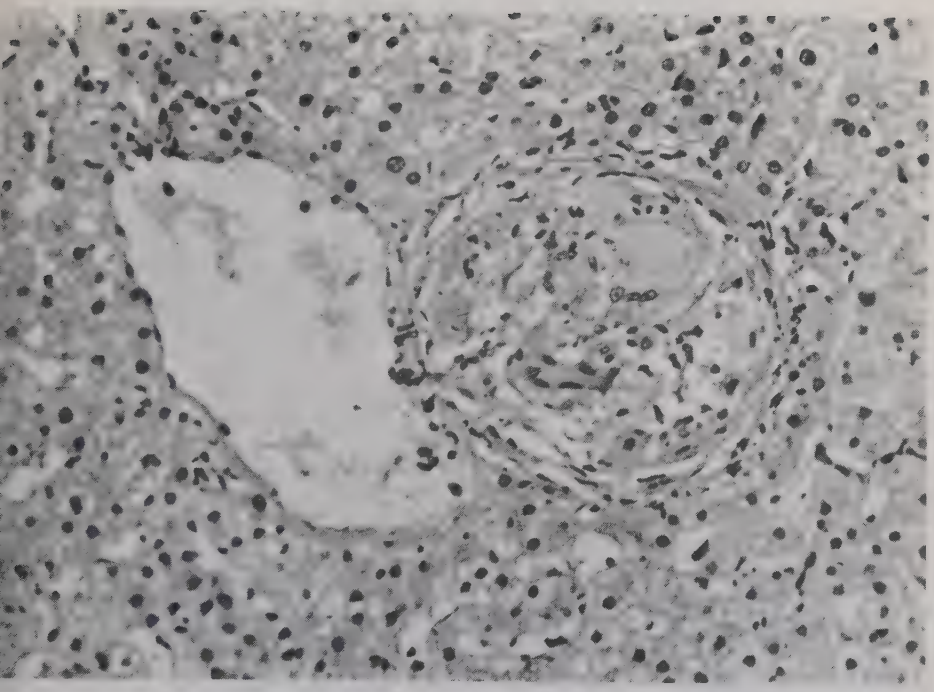


Abb. 19 Sarcoidosegranulom an eine Zentralvene angrenzend. HE, Formalin, 320fach (J.-Nr. 14 985/67).

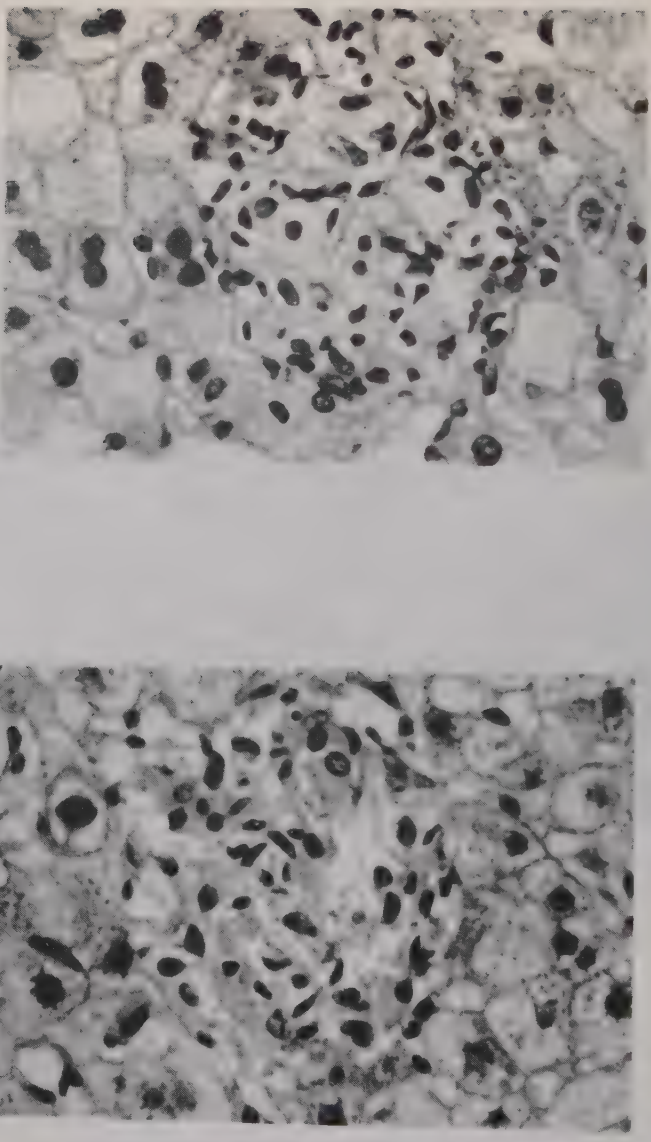
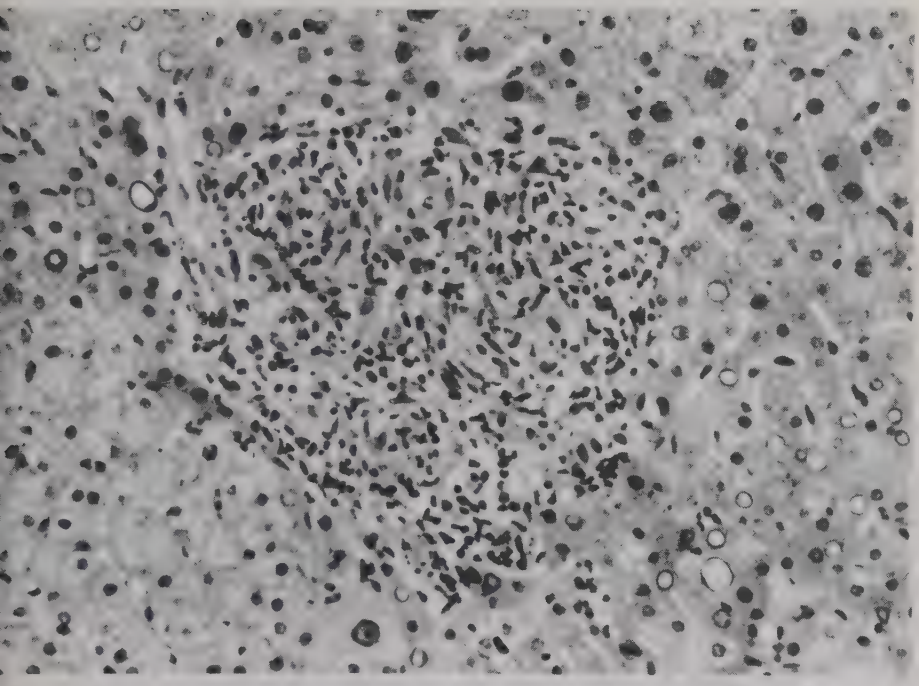


Abb. 20a u. b Unscharf von der Umgebung abgegrenzte frische tuberkulöse Granulome.
HE, Formalin, 400fach
(J.-Nr. 21 128/68).



bb. 21 Tuberkulöses Granulom mit diffus angeordneten Lymphocyten. HE, Formalin, 320fach (J.-Nr. 3489/69).

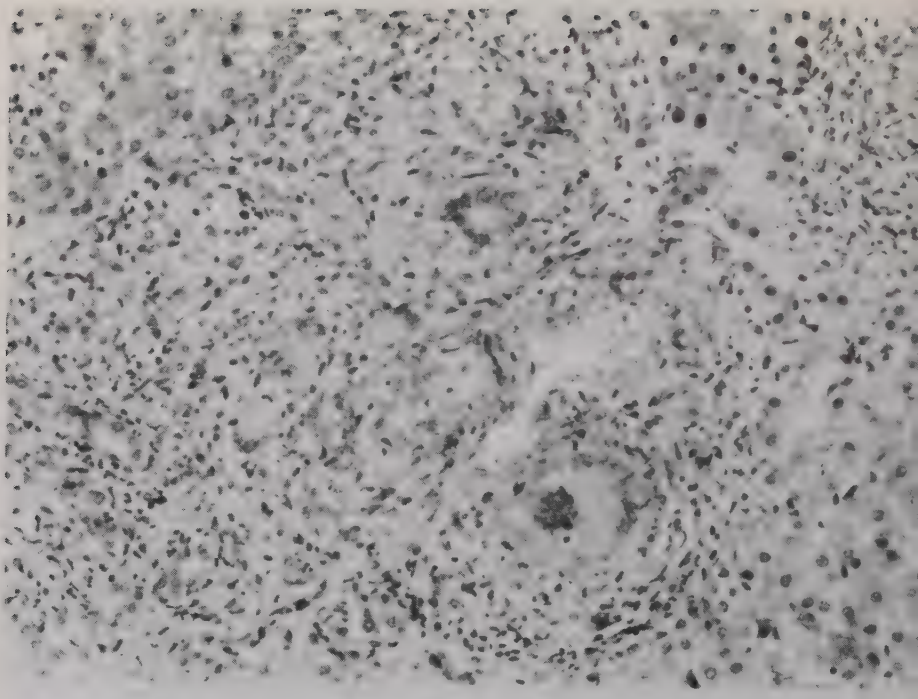


Abb. 22 Unscharf von der Umgebung abgrenzbarer Konglomerattuberk
mit zahlreichen mehrkernigen Riesenzellen.
HE, Formalin, 200fach (J.-Nr. 13 464/66).

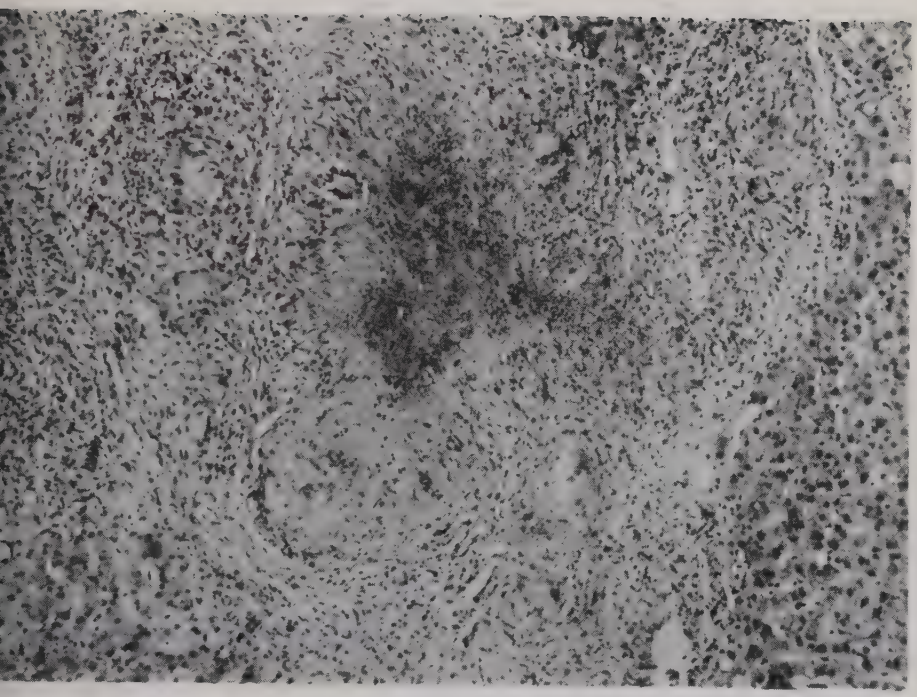


Abb. 23 Konglomerattuberkel mit zentraler Verkäsung.
HE, Formalin, 125fach (J.-Nr. 13 464/66).

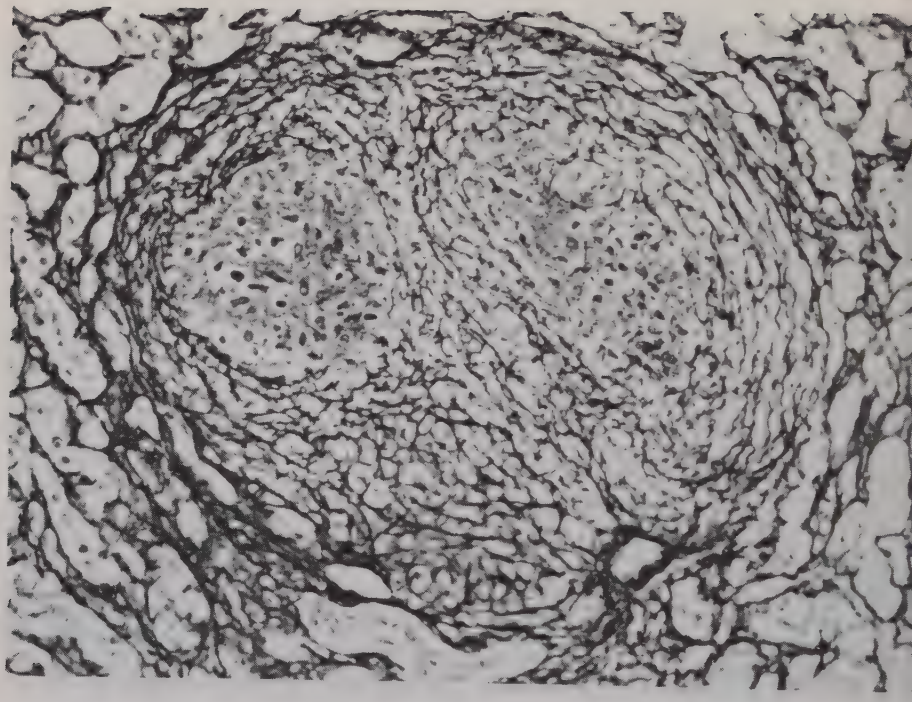


Abb. 24 Dichtes reticuläres Netzwerk im Bereich von tuberkulöse Granulomen.
Gordon-Sweet, 320fach (J.-Nr. 13 464/66).

Lebenslauf

Am 3. 10. 1941 wurde ich in Wuppertal als Tochter des Stadtinspektors Helmut Werner und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Bergmann, geboren. Ab Ostern 1948 besuchte ich für vier Jahre die Volksschule und wechselte dann Ostern 1952 zum Neusprachlichen Mädchengymnasium in Wuppertal-Barmen um. Vom 1959 an besuchte ich das Neusprachliche Mädchengymnasium Stift Keppel, wo ich im Februar 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1962 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Köln, wo ich im Frühjahr 1963 das Vorphysikum und im Frühjahr 1965 das Physikum ablegte. Die klinischen Semester, die ich am 29. 8. 1968 mit dem Staatsexamen abschloß, verbrachte ich an der Universität Marburg.
Während der ersten 8 Monate meiner Medizinalassistentenzeit war ich am Pathologischen Institut der Universität Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Köln: Debuch, Fehér, Hirsch, Jaumann, Haenicke, Kirchner, Klenk, Kuhn, Kummer, Menke, Ortmann, Schneider, Straub, Tischendorf, Vogel;

in Marburg: Berendes, Beckmann, Bommer, Braun-Falco, Buchholz, Dölle, Exner, Gedigk, Graul, Heuser, Hildebrandt, Knauff, Jacob, Lang, Linneweh, Löhr, Mann, Margescu, Martini, Marx, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Oehmig, Rodeck, Rohen, Salfeld, Siegert, Siess, Straub, Streicher, Strohmeyer, Schleyer, Schmid, Schwaiger, Teller, Würterle.